

Communiqué de presse, 9 avril 2021

Achondroplasie

Un nouveau traitement découvert à l'Institut *Imagine* et développé par QED Therapeutics entre en essai clinique chez un premier enfant achondroplase en France

Le 30 mars 2021, un premier enfant français atteint d'achondroplasie a reçu un inhibiteur de tyrosine kinase, l'infigratinib, traitement expérimental en développement par QED Therapeutics, à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, dans le cadre d'un essai clinique international. L'identification du gène responsable de cette maladie, il y a 25 ans, à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, a permis au Dr. Laurence Legeai-Mallet et son équipe d'élaborer des modèles d'étude pertinents, de caractériser les voies physiopathologiques, et de breveter l'utilisation de l'Infigratinib pour l'achondroplasie, sur la base des effets prometteurs de la molécule dans les études précliniques. Intéressé par ces résultats, l'investisseur BridgeBio a alors acquis les droits sur le brevet et crée la société QED Therapeutics, dédiée à ce développement, qui, quatre ans plus tard, a débuté le premier essai clinique, en Australie et en France notamment. L'histoire de cette nouvelle indication thérapeutique, bel exemple de recherche translationnelle, démontre la force d'accélération de l'Institut *Imagine* (AP-HP/Inserm/Université de Paris) dans l'identification et le développement de nouvelles thérapies pour les personnes atteintes de maladies génétiques rares.

Étendre l'indication de l'Infigratinib pour traiter les patients atteints d'achondroplasie

L'achondroplasie, forme de nanisme la plus courante, concerne environ une naissance sur 20 000. L'histoire a démarré en 1994, avec la découverte du responsable de cette maladie à l'Hôpital Necker-Enfants malades AP-HP. Lorsqu'il est muté, le gène *FGFR3* provoque une production excessive de la protéine FGFR3 active, présente dans les chondrocytes (cellules du cartilage) et les ostéoblastes (cellules osseuses). Sa surexpression affecte la croissance osseuse et l'ossification, mécanisme qui transforme les tissus cartilagineux en os.

Depuis cette découverte, le laboratoire de bases moléculaires et physiopathologiques des ostéochondrodysplasies à l'Institut *Imagine*, labellisé Carnot, n'a cessé d'explorer les mécanismes dérégulés par l'altération de ce gène et de mettre au point des modèles cellulaires et animaux pour tester des molécules et développer de nouvelles options thérapeutiques.

La protéine FGFR3 est l'un des quatre récepteurs de tyrosine kinase de signalisation, qui interagissent avec les protéines qui contrôlent la signalisation des facteurs de croissance des fibroblastes (FGF). Des défauts de cette voie sont impliqués dans des troubles du développement comme le nanisme, les craniosténoses, et dans un large éventail de cancers. L'équipe a donc cherché des molécules inhibitrices de tyrosine kinase capables de contrecarrer l'hyperactivité de la protéine déjà utilisées en oncologie.

Sur ces bases, en 2016, le Dr Laurence Legeai-Mallet a publié les résultats de travaux menés depuis 2014 et qui montrent l'action de la molécule NVP-BGJ398 (Infigratinib), alors en développement par Novartis et en essai clinique pour des patients souffrant de cancer de la vessie. « Cette molécule réduit la phosphorylation de FGFR3, responsable de son hyperactivité, et corrige la croissance anormale dans nos modèles animaux. Nous avons montré qu'une faible dose, injectée par voie sous-cutanée, est capable de pénétrer dans la plaque de croissance de ces modèles et d'en modifier l'organisation », explique Laurence Legeai-Mallet. La chercheuse brevète alors l'utilisation de cette molécule pour traiter l'achondroplasie.

De la recherche au lit du patient

En 2018, inspiré par les découvertes de l'équipe, et convaincu de pouvoir développer rapidement un médicament efficace, l'investisseur américain spécialisé dans les maladies rares BridgeBio achète le brevet de l'Infigratinib à Novartis et le brevet d'utilisation pour l'achondroplasie à Laurence Legeai-Mallet (INSERM). BridgeBio crée la start-up QED Therapeutics, dédiée aux maladies ciblant les récepteurs des facteurs de

croissance des fibroblastes (FGFR) et au développement de ce médicament. Laurence Legeai-Mallet, membre de son conseil scientifique, a mené des travaux pour soutenir l'étude d'une faible dose de l'Infigratinib pour l'achondroplasie, et poursuit des travaux de recherche translationnelle sur d'autres modèles.

QED Therapeutics a lancé un essai clinique international en 2020. La première administration de l'Infigratinib à une enfant achondroplase a été effectuée en juillet 2020 à Melbourne en Australie. Aujourd'hui, l'essai démarre en France avec un premier enfant qui reçoit le traitement expérimental à l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, essai coordonné par des équipes de l'Hôpital et de l'Institut *Imagine*, et notamment le Dr Kim-Hanh Le Quan Sang, le Dr Geneviève Baujat et le Pr Valérie Cormier-Daire.

« Le développement de ce médicament est un formidable exemple de recherche translationnelle telle que peut la conduire un Institut Hospitalo-Universitaire comme *Imagine*. Il illustre l'efficacité de notre modèle en boucle, partant du patient, passant par la recherche fondamentale et pré-clinique, l'élaboration de modèles de la maladie (lignées de cellules et modèles animaux), pour, enfin, revenir au patient. Le tout dans à un écosystème qui intègre les partenaires industriels, l'innovation et la valorisation, en vue d'une recherche appliquée, permettant l'accélération de la mise sur le marché d'une découverte scientifique, au bénéfice des enfants et des familles qui lui ont donné naissance », se réjouit le Pr Stanislas Lyonnet, directeur de l'Institut *Imagine*.

Contacts presse

Pour l'Institut *Imagine* :

- Justine Brossard - justine.brossard@institutimagine.org - 06 46 67 70 38
- Agence PRPA - Margaux Puech - margaux.puech@prpa.fr – 06 28 79 00 61

Pour Université de Paris : presse@u-paris.fr

Pour l'AP-HP : service.presse@aphp.fr - 01 40 27 37 22

À propos de l'AP-HP

Premier centre hospitalier et universitaire (CHU) d'Europe, l'AP-HP et ses 39 hôpitaux sont organisés en six groupements hospitalo-universitaires (AP-HP. Centre - Université de Paris ; AP-HP. Sorbonne Université ; AP-HP. Nord - Université de Paris ; AP-HP. Université Paris Saclay ; AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor et AP-HP. Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis) et s'articulent autour de cinq universités franciliennes. Étroitement liée aux grands organismes de recherche, l'AP-HP compte trois instituts hospitalo-universitaires d'envergure mondiale (Institut du Cerveau, ICAN, IMAGINE) et le plus grand entrepôt de données de santé (EDS) français. Acteur majeur de la recherche appliquée et de l'innovation en santé, l'AP-HP détient un portefeuille de 650 brevets actifs, ses cliniciens chercheurs signent chaque année près de 9000 publications scientifiques et plus de 4000 projets de recherche sont aujourd'hui en cours de développement, tous promoteurs confondus. L'AP-HP a obtenu en 2020 le label Institut Carnot, qui récompense la qualité de la recherche partenariale : le Carnot@AP-HP propose aux acteurs industriels des solutions en recherche appliquée et clinique dans le domaine de la santé. L'AP-HP a également créé en 2015 la Fondation de l'AP-HP pour la Recherche afin de soutenir la recherche biomédicale et en santé menée dans l'ensemble de ses hôpitaux. <http://www.aphp.fr>

À propos de l'Institut *Imagine*

Dans une architecture conçue par Bernard Valéro et Jean Nouvel sur le campus de l'hôpital Necker-Enfants malades AP-HP, l'Institut *Imagine*, labellisé Institut Carnot, est le premier centre de recherche, de soins et d'enseignement sur les maladies génétiques. Avec pour mission de les comprendre et les guérir, l'Institut rassemble 1 000 des meilleurs médecins, chercheurs et personnels de santé dans une architecture créatrice de synergies. C'est ce continuum inédit d'expertises, associé à la proximité des patients, qui permet à *Imagine* de faire des découvertes au bénéfice des malades. Les quelque 9 000 maladies génétiques recensées touchent 35 millions de patients en Europe, et près de 3 millions en France, où l'on compte chaque année 30 000

nouveaux cas. Près de 60 % des enfants reçus en consultation repartent sans diagnostic génétique et 90 % des maladies génétiques n'ont pas encore de traitement curatif. Face à cette problématique majeure de santé publique, le défi est double : diagnostiquer et guérir. www.institutimagine.org/fr



À propos d'Université de Paris

Université de recherche intensive pluridisciplinaire, Université de Paris se hisse au niveau des établissements français et internationaux les plus prestigieux grâce à sa recherche de très haut niveau, ses formations supérieures d'excellence, son soutien à l'innovation et sa participation active à la construction de l'espace européen de la recherche et de la formation.

Université de Paris compte 61 000 étudiants, 4 500 enseignants-chercheurs, 22 écoles doctorales et 142 laboratoires de recherche. [Visiter u-paris.fr](http://visiter.u-paris.fr).